

La Forme Splénoganglionnaire, à Evolution subaiguë, de la Leucémie Myéloïde



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-François MIGUET

Né à Cruseilles, Haute-Savoie, le 21 Mai 1890



LYON
IMPRIMERIE DU CENTRE — COMMARMOND & SALLAZ
9, RUE QUATRE-CHAPEAUX

—
Juin 1920

La Forme Splénoganglionnaire,

à Evolution subaiguë,

de la Leucémie Myéloïde

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. HUGOUNENQ . . . *Doyen* — LÉPINE . . . *Assesseur*

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
	ROQUE
	BARD
Cliniques chirurgicales	TIXIER
	BÉRARD
Clinique obstétricale et Accouchements	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LÉPINE (J.)
Clinique des maladies nerveuses et mentales	WEILL
Clinique des maladies des enfants	POLLOSSON (A.)
Clinique des maladies des femmes	CLUZET
Physique biologie, Radiologie et Physiothérapie	HUGOUNENQ
Chimie biologique	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	MOREAU
Matière médicale et Botanique	GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	LATARJET
Anatomie	POLICARD
Anatomie générale et Histologie	DOYON
Physiologie	COLLET
Pathologie interne	MOURIQUAND
Pathologie et Thérapeutiques générales	PAVIOT
Anatomie Pathologique	X...
Médecine opératoire	ARLOING
Médecine expérimentale et comparée	ETIENNE MARTIN
Médecine légale	COURMONT
Hygiène	PIC
Thérapeutique	FLORENCE
Pharmacologie	

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladie des oreilles du nez et du larynx	MM. LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL	agrégé
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Embryologie	X...	—
Anatomie topographique	PATEL	—
Botanique	BRETIN	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD	—
Clinique infantile	X...	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	DUROUX
BARRAL	BRETIN	GARIN	BONNAMOUR, chargé
COMMANDEUR	LERICHE	SAVY	des fonctions.
NEVEU-LEMAIRE	THÉVENOT (LÉON)	FROMENT	SARVONAT id.
LAROYENNE	TAVERNIER	THÉVENOT (LUCIEN)	GRAVIER id.
VORON	CADE	PIÉRY	ROUBIER id.
NOGIER	GUILLEMAR	COTTE	FAVRE id.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROQUE, Président ; PIC, Assesseur ;
MM. CADE, et FROMENT, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

La Forme Splénoganglionnaire, à Evolution subaiguë, de la Leucémie Myéloïde



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-François MIGUET

Né à Cruseilles, Haute-Savoie, le 21 Mai 1890



LYON
IMPRIMERIE DU CENTRE — COMMARMOND & SALLAZ
9, RUE QUATRE-CHAPEAUX

—
Juin 1920

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur de présider cette thèse ; nous
l'en remercions.

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX

I

AVANT-PROPOS

C'est à M. le Dr Roubier, médecin des Hôpitaux, que nous devons d'avoir pu étudier et exposer le sujet de notre thèse. Il a bien voulu nous confier ce travail et mettre à notre disposition une observation des plus typiques.

Durant tout le temps que nous avons suivi son service, il nous a toujours accueilli avec la plus grande bienveillance. Nous sommes heureux de pouvoir l'en remercier sincèrement.

Nous adressons également nos vifs remerciements à M. le Dr Chalier, médecin des Hôpitaux, qui nous a donné d'utiles conseils pour mener à bien ce modeste travail.

A tous nos maîtres des hôpitaux de Lyon nous exprimons aussi notre entière reconnaissance.

Enfin, à tous nos amis et camarades de Faculté, aux côtés desquels nous avons vécu les heures studieuses ou agréables de notre jeunesse universitaire, nous adressons ici notre bien cordial souvenir.

II

HISTORIQUE

Le terme de leucémie s'applique éthymologiquement à un état du sang qui, au lieu de présenter sa couleur normale, rouge vif, présente des reflets blanchâtres et parfois une teinte-blanc grisâtre ou café au lait (λευκον, blanc, αιμα, sang). Cet aspect est dû à une augmentation considérable des globules blancs et trouve sa cause dans différentes affections des organes hématopoiétiques et leucopoiétiques.

L'histoire des leucémies s'est constituée plus rapidement que celles des anémies, car les organes leucopoiétiques, rate et ganglions ont, par leur hypertrophie, attiré plus vite l'attention des histologistes que la moelle osseuse, organe hémapatopoiétique par excellence, qui a été longtemps ignorée ou méconnue.

L'étude des leucémies, toutefois, a demandé assez de temps pour arriver à des données précises, et les différentes phases successives par lesquelles elle a passé correspond à peu près aux différentes périodes qui ont marqué les progrès de l'hématologie.

Le premier cas de cette affection qui fut observé date

de 1839 : il s'agissait d'une hypertrophie des cellules de la rate, avec une augmentation considérable des cellules blanches du sang; ce cas, observé par Barth et Donné, resta quelque temps sans signification, et ce n'est qu'en 1853 que ces auteurs publièrent leur observation. Dans l'intervalle (1841), Virchow donnait le nom de leucocythémie ou leucémie à cette affection du sang caractérisée par une augmentation considérable des globules blancs et, malgré l'état peu avancé de l'hématologie à cette époque, ce même auteur distinguait déjà la leucémie ganglionnaire caractérisée par la multiplication des petits globules blancs, de la leucémie splénique, traduite d'autre part par la multiplication des globules blancs volumineux.

A peu près à la même époque, 1845, John-Hugues Bennett, en faisant l'autopsie des leucémiques, découvre des modifications des organes hématopoiétiques et, dès lors, la leucémie n'apparaît plus que comme un symptôme des lésions de ces organes lymphatiques : rate, ganglions. Les travaux d'Erlich devaient donner une orientation nouvelle à l'étude des leucémies qui n'avaient été étudiées jusque-là que sur le terrain clinique et les progrès de l'hématologie permirent de caractériser par une formule histologique chacune des formes de leucémie; à une division qui était donc jusque-là purement clinique succéda une division nouvelle purement hématologique : Erlich divisa l'appareil hématopoiétique en tissu myéloïde, localisé à la moelle, et en tissu lymphoïde, comprenant la rate et les ganglions; à ces deux tissus normaux correspondaient donc deux types hématologiques de leucémie : la forme myéloïde et la forme

lymphoïde, toutes deux distinctes et indépendantes l'une de l'autre.

Enfin, plus récemment, les idées de Neumann sur l'origine essentiellement médullaire de toutes les leucémies, tentaient de substituer une conception uniciste à la conception dualiste d'Erlich.

III

APERÇU HISTOLOGIQUE ET CLASSIFICATION ACTUELLE DES LEUCEMIES D'APRES LA CLINIQUE ET L'HEMATOLOGIE

A) Morphologie des globules blancs dans le sang normal et dans le sang pathologique

A l'état normal, on compte en moyenne 6 à 7.000 globules blancs par m/m^3 de sang. Dans la leucémie, ce chiffre dépasse 50.000 et peut s'élever à 500.000 et au-dessus. Pour différencier les différentes formes de cette affection, il ne suffit pas d'être fixé sur le chiffre leucocytaire, ce qui importe avant tout, c'est d'étudier la morphologie de ces nombreux globules blancs. Le tableau ci-dessous nous donnera une vue d'ensemble de ces divers éléments blancs, que l'on sera appelé à constater dans les différents cas :

SANG NORMAL	a) LYMPHOCYTES	provenance : rate et ganglion. proportion : 22 à 25 %.
	b) GRANDS MONONUCLEAIRES	provenance : vraisemblablement rate et ganglion. proportion : 1 %.
	c) POLYNUCLÉAIRES	provenance : moelle osseuse et rate. neutrophiles 70 à 72 % proportion : éosinophiles 1 à 2 % basophiles 1 à 2 %
SANG PATHOLOGIQUE	d) MYÉLOCYTES	non existant dans le sang normal circulant. variétés : myélocytes neutrophiles — éosinophiles formes intermédiaires (figures d'Arneth)

Nous renvoyons aux traités d'hématologie pour la description détaillée de chacune de ces formes; soit :

a) *lymphocytes* : leucocytes de petites dimensions, 7 à 8 μ à noyau rond, volumineux, entouré d'un mince liseré protoplasmique;

b) *grands mononucléaires* : éléments plus volumineux que les précédents (14 à 20 μ), noyau excentrique volumineux, protoplasme exubérant, dépourvu de granulations;

c) *polynucléaires* : volume intermédiaire entre les deux variétés précédentes; soit 9 à 10 μ .; noyau polymorphe; granulations d'aspects variables, et dont les procédés de coloration permettent de distinguer trois sous-variétés : neutrophiles, éosinophiles, basophiles;

d) *myélocytes* : cellules de volume inégal, 8 à 25 μ , à gros noyau rond ou ovalaire, à protoplasme rempli de granulations neutrophiles ou eosinophiles, les premiers étant les plus nombreux et accompagnés d'autres formes intermédiaires pouvant aller du myéloblaste au polynucléaire granuleux qui en est l'aboutissant.

Classification actuelle des leucémies

Connaissant les principaux caractères qui individualisent chacune de ces variétés d'éléments blancs, connaissant d'autre part leur origine respective : d'une part, la rate et les ganglions; d'autre part, la moëlle osseuse, il nous sera facile de comprendre la classification actuelle des leucémies, qui repose à la fois sur la clinique et l'hématologie et, en fait, on distinguera avec les classiques :

1° La leucémie myéloïde chronique caractérisée :

hématologiquement, par apparition dans le sang de myélocytes, avec les formes intermédiaires, et s'accompagnant d'une augmentation des polynucléaires qui en sont l'aboutissant;

cliniquement, par l'hypertrophie quelquefois énorme de la rate, des symptômes médullaires, une augmentation de volume du foie et accessoirement une faible réaction ganglionnaire.

2° La leucémie lymphoïde chronique caractérisée :

hématologiquement, par une augmentation considérable du nombre des lymphocytes, ou petits mononucléaires non granuleux;

cliniquement, par des adénopathies généralisées et une hypertrophie splénique modérée;

3° La *leucémie aiguë*, forme conduisant à la mort en moins de trois mois et qui a pour caractères :

hématologiquement, la présence de gros mononucléaires non granuleux dont on discute l'origine myéloïde ou lymphoïde;

cliniquement, une splénomégalie peu marquée des adénopathies légères, une anémie rapide avec fièvre et hémorragies multiples.

Formes intermédiaires de leucémie :

La forme spléno-ganglionnaire de la leucémie myéloïde

Si l'on fait abstraction de la leucémie aiguë, qui ne nous intéresse pas directement ici, on voit donc que les deux types de forme chronique : myéloïde et lymphoïde se différencient aussi bien par la clinique que par l'hématologie. Il en résulte que, cliniquement, lorsqu'on se trouvera en présence d'un malade présentant une hypertrophie ganglionnaire très accusée, au milieu du cortège symptomatique de la leucémie, on sera tenté de penser logiquement à une forme lymphoïde, puisque le ganglion est l'organe formateur de lymphocytes. Cette règle cependant souffre des exceptions, car il est possible d'observer des cas intermédiaires; c'est ainsi que dans la leucémie myéloïde, on peut parfois observer des adénopathies, bien que celles-ci ne fassent pas partie du tableau clinique de cette affection. C'est cette forme spléno-ganglionnaire de leucémie myéloïde que nous nous proposons de décrire. Nous dirons de suite que c'est une forme très rare; elle a été, sinon niée, du moins considérée comme tout à fait exceptionnelle par les auteurs, et notamment par MM. Ménétrier et Auber-

tin. Pour ces derniers, en effet, il n'y aurait jamais d'hypertrophies ganglionnaires vraies dans la leucémie myéloïde et si, assez souvent, on a pu, en recherchant attentivement, constater quelques ganglions aux aînes et dans les aisselles, ceux-ci de petit volume, pas très durs, roulant sous le doigt, différaient notablement des gros ganglions de la leucémie lymphatique ou des lymphomatoses; de plus, à l'encontre de ces derniers, ils étaient isolés, pouvaient se trouver aux aînes et dans les aisselles, mais jamais dans la région cervicale.

Pour bien montrer la rareté de cette forme spléno-ganglionnaire de la leucémie myéloïde, nous empruntons le passage suivant à MM. Ménétrier et Aubertin : « Dans la leucémie myéloïde, l'absence d'hypertrophies ganglionnaires est la règle, et cela pour toutes les périodes de la maladie; cette règle comporte néanmoins quelques exceptions; elles sont rares, puisque sur 15 cas que nous avons étudiés, il n'y avait point d'hypertrophie notable des ganglions; nous avons également interrogé à ce point de vue un certain nombre d'hématologistes qui n'ont point eu non plus l'occasion d'en observer, et en dépouillant avec soin toutes les observations publiées, on n'en trouve guère qui mettent nettement en relief la présence d'hypertrophies ganglionnaires. »

Devant de telles conclusions, il nous paraît intéressant de mettre en relief les observations de deux malades qui ont été soignés dans les Hôpitaux de Lyon et chez lesquels, au cours d'une leucémie myéloïde nettement établie par l'hématologie, il existait cependant de multiples adénopathies.

OBSERVATION I.

MM. CHALIER et CRÉMIEU (*Progrès Médical*, 7 février 1920).

Claude M..., 69 ans, entré le 10 janvier 1912 à la Clinique du Professeur Roque ; il attire surtout l'attention sur son état d'asthénie, un œdème marqué du membre supérieur gauche et du membre inférieur droit et des masses ganglionnaires siégeant au niveau du cou, des aisselles et des aines.

L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent héréditaire notable ; le malade prétend n'avoir pas eu la syphilis, l'on n'en révèle aucune manifestation non plus que de la tuberculose ; l'éthylisme est certain.

L'affection actuelle a débuté en pleine santé, en juillet 1911.

A ce moment, sans motif apparent, sans angine, sans infection dentaire, apparut à l'angle de la mâchoire un petit ganglion qui se mit à augmenter de volume ; quelques semaines plus tard survint un ganglion semblable du côté droit ; en août d'autres ganglions se développent et forment de petites masses dans les régions parotidiennes et en différents points du cou, puis dans les aisselles et enfin dans les aines. Un médecin consulté prescrivit un traitement qui ne pu améliorer la situation ; les tuméfactions ganglionnaires s'accrurent. En même temps le malade perdait ses forces, tombait dans un état d'anémie à développement progressif, perdait l'appétit, maigrissait ; et surtout il se décida à entrer à l'hôpital parce qu'il vit apparaître et s'accuser un œdème croisé occupant tout le membre supérieur du côté gauche et le membre inférieur du côté droit.

A l'entrée, l'attention est surtout retenue par l'existence d'adénopathies généralisées ; soit isolés, soit réunis pour former des masses plus ou moins volumineuses, les ganglions sont durs, mobiles par rapport à la peau et aux plans sous-jacents, isolables les uns des autres ; on note une grosse agglomération ganglionnaire au niveau des régions sous et rétro-ma-

xillaires; un gros chapelet au niveau des régions carotidiennes; les creux sus et sous-claviculaires sont comblés; des masses très volumineuses occupent les creux axillaires, les plis inguinaux et le triangle de Scarpa; la palpitation décèle aussi des paquets ganglionnaires dans le bas ventre; il est à noter que les ganglions épitrochléens sont hypertrophiés à leur tour.

L'œdème croisé, très prononcé, est le fait de la compression des vaisseaux par les masses ganglionnaires; à noter qu'il existe un léger degré d'œdème périmaléolaire du côté gauche.

La rate, très hypertrophiée, dépasse d'un travers de main le rebord costal; son pôle inférieur descend jusqu'à l'épine iliaque, elle n'est pas douloureuse à la palpation.

Le foie, de surface lisse, de consistance dure est gros et déborde de quatre travers de doigt.

On ne révèle aucun signe précis d'adénopathie trachéo-bronchique; à signaler seulement une légère submatité dans l'espace inter-scapulovertébral; le signe de Smith fait défaut. L'examen cardiopulmonaire est normal. Inégalité pupillaire avec myosis gauche; les urines renferment un peu d'albumine mais pas d'albumose.

Le 30 janvier on note: le malade a eu 2 séances de radiothérapie, l'une, il y a 8 jours; l'autre, il y a 4 jours. Son état est beaucoup plus précaire. L'œdème qui, à l'entrée, intéressait le membre supérieur gauche et le membre inférieur droit a progressé; il s'est propagé au membre inférieur gauche, puis à la paroi abdominale et aux lombes; il remonte en arrière jusqu'à la pointe de l'omoplate, en avant, jusqu'à l'appendice xiphoïde et a aussi envahi le bras droit. Les masses ganglionnaires sont de volume à peu près identique à celui qu'elles présentaient il y a deux semaines; au total: celles de l'aisselle comme une grosse mandarine; aux aines et dans le triangle de Scarpa il s'agit surtout de gros ganglions, chacun du volume d'un œuf de pigeon et même d'une noix. L'œdème de la paroi abdominale et l'ascite permettent difficilement de reconnaître la limite inférieure du foie et de la rate qui sont gros. A l'œil droit, hémorragie sous-conjonctivale. L'albuminurie n'a pas augmenté. L'asthénie est extrême; le malade est très pâle. Aux bases pulmonaires râles assez fins, surtout inspiratoires.

Pendant le séjour du malade à l'hôpital la température a oscillé entre 36°8 et 37°6.

EXAMEN DU SANG.— 10 janvier 1912.

Globules rouges.....	3.813 000
Hémoglobine (Sahlé).....	50 %
Valeur globulaire.....	0.67
Globules blancs.....	168.000

EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE.

Polynucléaires neutrophiles	72 %
— éosinophiles.....	1 %
— basophiles	1 %
Grands mononucléaires et formes de transition.....	4 %
Lymphocytes	1 %
Globules rouges à noyaux	0.4 %

(Sous la démonstration de myélocytes neutrophiles nous avons compté non seulement les myélocytes mêmes, mais aussi les promyélocytes).

OBSERVATION II.

Ch. F..., 44 ans, cultivateur, né à Larajasse, entré dans le service de M. le Dr Roubier le 7 janvier 1920, décédé le 11 février 1920.

ANTÉCÉDENTS.— Il est difficile d'avoir des renseignements précis sur les antécédents du malade ; il serait sourd de naissance et parle mal le français. Son frère a donné en l'amenant quelques renseignements : Le malade n'aurait eu aucune maladie antérieure. L'affection actuelle daterait d'un an environ ; elle aurait débuté, semble-t-il, par de la fatigue, de la faiblesse des jambes : la marche était pénible et les membres inférieurs enflèrent peu à peu. Puis des douleurs abdominales apparurent assez vives, sans localisation nette ; il s'agissait de douleurs persistantes non influencées par l'absorption d'aliments, l'appétit était conservé ; le frère du malade prétend que jus-

qu'à ce jour il mangeait comme deux et ne vomissait jamais. Au début de l'affection il y aurait eu de la diarrhée alternant avec de la constipation qui durait parfois deux ou trois jours; jamais de sang dans les selles qui paraissaient de couleur normale. Depuis l'été 1919, l'abdomen augmentait progressivement en même temps que progressivement apparaissait l'œdème que l'on observe actuellement.

A L'EXAMEN — Teint subictérique. Rate énorme occupant tout l'hypocondre gauche; son pôle inférieur arrive un peu au-dessus du pubis; son bord antérieur avec les incisures déborde entièrement l'ombilic de trois travers de doigt au moins; au niveau de la partie inférieure on perçoit nettement le choc splénique. Cette hypertrophie énorme détermine une voussure à la base du thorax gauche, donne de la matité à la percussion en arrière dans tout le tiers inférieur de l'hémi-thorax gauche. Dans la région axillaire, la matité remonte jusqu'au sommet du creux de l'aisselle. La longueur de la rate dans le sens de son grand axe (depuis la limite supérieure de la matité axillaire jusqu'au pôle inférieur voisin du pubis) est de 37 cm. Dans le sens transversal au-dessous des fausses côtes, la largeur est de 27 cm. L'organe est très dur non douloureux à la palpation.

Les ganglions se perçoivent dans le creux sus-claviculaire et dans la région axillaire des deux côtés; ganglions multiples mais pas très volumineux, les plus gros sont du volume d'une cerise; ils sont durs, complètement indolents et non adhérents à la peau. Le ganglion épitrochléen se sent bien des deux côtés; on trouve aussi plusieurs ganglions dans les creux inguinaux, surtout à gauche.

Le foie ne semble pas hypertrophié.

On note un œdème très marqué des membres inférieurs surtout de la jambe gauche, des bourses, de la verge, de la paroi thoracique; c'est un œdème blanc, non douloureux.

Ascite assez abondante

Le malade est pâle, affirme n'avoir jamais eu d'hémorragies, se trouve dans un état de cachexie moyenne et ne présente aucun symptôme pulmonaire, sauf de l'obscurité à la base gauche.

Cœur : remonté; on sent la pointe dans le 4^e espace; la

coagulation du sang et la rétraction du caillot se sont faits dans les délais normaux

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE, — 20 janvier 1920

Numération des globules rouges 1 800 000 par m/m³.

— blancs 400 000 —

Formule leucocytaire : après coloration au Giemsa on voit de nombreux myélocytes formés et des granulations neutrophiles.

Pourcentage :

Polynucléaires	52,8 %
Myélocytes	22,6 %
Grands mononucléaires non granuleux	8,8 %
Mononucléaires moyens	9,4 %
Lymphocytes	1,6 %
Formes intermédiaires	4,8 %

Les globules rouges ne sont pas notablement déformés ; quelques-uns sont allongés ; on remarque en outre quelques globules rouges nucléés et de volumineux noyaux ; pas de mégalo blastes.

Après coloration à l'hématéine-éosine on voit quelques myélocytes

Le 11 février 1920 on note : le malade dès son entrée était resté dans un état stationnaire ; aucun phénomène nouveau n'était apparu ; pas de fièvre même état cachectique ; ce matin, après avoir bu son café au lait il s'est affaîssi et est mort tranquillement en quelques minutes.

Autopsie pratiquée le 12 février 1920 :

Un peu de liquide dans les plèvres ; ascite peu abondante. De suite après l'ouverture, la rate apparaît volumineuse, descendant presque dans le bassin ; on note de nombreux ganglions abdominaux ; ceux-ci se trouvent le long de l'aorte abdominale, dans le mésentère et surtout dans la région stomacale et péripancréatique ; ces ganglions sont de volume inégal variant de celui d'une cerise à celui d'une petite mandarine ; dans la région duodéno pancréatique ils sont agglomérés en un volumineux paquet ressemblant à une grappe de raisins ; ils sont formés d'un tissu pas très dur, blanchâtre, d'aspect vitreux, translucide ; nulle part on ne voit de points caséifiés ou ramollis, mais beaucoup d'entre eux contiennent

des points rouges indiquant une suffusion hémorragique ; lorsqu'ils sont agminés ils se séparent facilement les uns des autres et il n'y a pas de périadénite

La rate est volumineuse, son poids est de 3 kilos 200, elle est ferme, entourée de nombreuses adhérences lâches de péri-splénite ; la capsule est ferme, blanc nacré. À la coupe, parenchyme dur, rougeâtre ; on y voit quelques travées fibreuses, blanches ; par endroits on découvre des points de suffusion hémorragique

Veine splénique : très dilatée, du volume du petit doigt.

Pancréas : d'aspect normal.

Foie : un peu hypertrophié (poids 2 kilos 700), d'aspect tout à fait normal, vésicule normale, plusieurs ganglions dans la région du hile du foie.

Reins : d'aspect normal ; rein droit, 205 gr.

rein gauche, 190 gr.

Capsules surrénales : fermes, normales.

Estomac : rien d'anormal.

Poumons : les lobes inférieurs des deux poumons sont le siège d'un œdème aigu intense ; à la pression il s'échappe un flot de liquide ruisselant ; les lobes supérieurs sont le siège d'un œdème moins marqué. Pas de traces de tuberculose ancienne.

Cœur : de volume normal, œdème sous-péricardique tremblottant et gélatiniforme ; une ou deux plaques laiteuses ; un peu de liquide dans le péricarde ; poids, 320 gr.

Myocarde : valvules, rien d'anormal.

Cœur droit : rien ; pas de thrombose ; artère pulmonaire normale

EXAMEN HISTOLOGIQUE. —

Foie : les capillaires sont gorgés d'éléments blancs consistant en de grands lymphocytes et en myélocytes.

Rate : Hyperplasie notable dans laquelle, aux éléments lymphoïdes, sont mêlés de nombreux éléments myéloïdes

Ganglions : même aspect.

ETUDE CLINIQUE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE SPLENO-GANGLIONNAIRE

1° **Etiologie.** — Nous ne dirons que quelques mots de l'étiologie de cette affection, car elle est assez mal définie comme celles de toutes les leucémies. D'abord il s'agit d'une affection rare, peut-être, du reste, du fait qu'elle a été souvent méconnue faute d'examen hématologique dans bon nombre de splénomégaties chroniques où le diagnostic n'est pas toujours possible par la clinique seule. Il s'agirait le plus souvent d'un homme entre 30 et 40 ans; on pourra relever du paludisme dans ses antécédents, mais ces caractères étiologiques n'ont pas une valeur absolue. En somme l'étiologie est encore obscure.

2° **Symptomatologie.** — a) *Période de début.* — Quand on se trouve en présence d'un leucémique, c'est presque toujours au moment où la maladie est constituée; le début lent et insidieux a passé souvent inaperçu, le malade n'ayant généralement pas consulté le médecin, au cours de cette période sur laquelle il nous sera, par

conséquent, difficile d'avoir des données précises. Par l'interrogatoire du sujet, cependant, on peut arriver à reconstituer en partie les symptômes de cette période latente. Si l'on se reporte aux observations ci-dessus, on verra que chez l'un de ces malades; le début de l'affection a été nettement ganglionnaire; chez l'autre la maladie s'est annoncée par de la fatigue, de l'anémie révélant des troubles de l'état général déjà atteint, et aussi par des douleurs abdominales et des troubles gastro-intestinaux imputables vraisemblablement au développement déjà exagéré de la rate.

b) Période d'état

a) **Signes physiques.** — Une grosse rate, un gros foie, des douleurs dans les membres que l'on provoquera à la palpation des extrémités osseuses et qui révèlent l'atteinte de la moelle osseuse : tels sont les symptômes que l'on pourra reconnaître à l'examen du malade comme dans toute leucémie myéloïde; nous y ajouterons dans le cas particulier qui nous intéresse l'hypertrophie ganglionnaire.

Splénomégalie. — Elle est souvent le premier symptôme qui attire l'attention mais quelquefois aussi elle peut évoluer plus lentement. Dans tous les cas c'est une rate énorme. Dans nos deux observations cette hypertrophie splénique était telle que le pôle inférieur de l'organe arrivait jusqu'au voisinage de l'épine iliaque alors que la matité supérieure remontait au voisinage de l'aisselle. Cette hyperplasie se développe également en largeur et il n'est pas rare que le bord droit de l'organe arrive à dépasser l'ombilic. Donc hypertrophie en

masse qui, à l'inspection du malade, bombe la paroi abdominale; à la palpation on sent l'organe comme une masse dure, indolore.

Hypertrophie du foie. — Elle est habituelle sinon de règle absolue, mais pas aussi marquée que celle de la rate. Le foie déborde de 5 à 15 centimètres le rebord costal; sa surface est lisse, non indurée ni douloureuse, et, en général, cette hypertrophie ne s'accompagne pas d'ictère ni d'ascite, règle très générale, car chez nos deux malades ces deux symptômes ont été signalés.

Symptômes médullaires. — Les douleurs résultant de l'atteinte de la moelle osseuse peuvent être rangées dans les signes physiques, car ce sont des douleurs non spontanées généralement mais qui doivent être recherchées, provoquées; on les réveillera au niveau de l'épiphyse des os longs et surtout au sternum du niveau du point d'union du manubrium avec le corps de l'os.

Hypertrophies ganglionnaires. — Ce sont ces dernières qui sont capitales dans la forme qui nous intéresse, car elles individualisent nettement ce type intermédiaire rare de leucémie myéloïde. Dans les observations de nos malades, nous avons constaté une hypertrophie ganglionnaire aussi nette que celle qui est de règle dans la leucémie lymphoïde. Il ne s'agissait pas d'un ou deux petits ganglions « tout au plus gros comme des noisettes » — comme ceux que l'on peut être appelé à trouver dans cette dernière forme de leucémie, d'après MM. Ménétrier et Aubertin, ni d'adénopathies de la période terminale, mais bien de véritables masses ganglionnaires évoluant dès le début de l'affection et arrivant à un développement assez considérable pour gêner

la circulation et entraîner conséquemment un œdème marqué des membres d'abord, puis de la paroi abdominale. Enfin à l'encontre de certaines adénites légères que l'on a pu constater au cours de la leucémie myéloïde, et qui avaient comme caractéristiques de se limiter aux aines et aux aisselles, ici l'adénopathie existait non seulement dans ces dernières régions, mais aussi bien dans les régions cervicales où l'on sentait des ganglions durs, mobiles par rapport à la peau et aux plans sous-jacents, isolables les uns des autres; par ailleurs ils formaient de véritables agglomérations.

b) **Symptômes fonctionnels.** — Ils sont d'importance secondaire pour le diagnostic car, comme nous l'avons dit, ils traduisent un affaiblissement de l'état général comme l'on en observe dans toutes les grandes anémies. Le malade est pâle, un peu dyspnéique. Le plus souvent l'état général est fonction de la diminution du chiffre des globules rouges plutôt que de l'augmentation des éléments blancs.

La fièvre est généralement à type rémittent, mais elle manque souvent et, de fait, dans nos deux observations, elle n'a pas été très marquée.

Les hémorragies seraient moins importantes dans la forme myéloïde que dans le type lymphoïde et cependant elles existent assez fréquemment et on a signalé souvent des hémorragies rétinienne et assez souvent des épistaxis, des hémorragies gingivales, des pétéchies cutanées...

Les troubles digestifs sont fonction de l'état général, mais sont moins marqués que dans l'anémie perni-

cieuse; à signaler surtout la diarrhée qui, pour certains auteurs (Rendu, Triboulet), pourrait être le premier symptôme qui attire l'attention.

On notera souvent de l'albumine dans les urines mais pas d'albumose; mais le point intéressant à étudier c'est l'excrétion de l'acide urique qui est habituellement augmentée. Il ne faut pas cependant établir un rapport trop étroit entre l'excrétion de l'acide urique et le degré de leucocytose, car la quantité d'acide urique est en rapport non avec le nombre de leucocytes en circulation, mais avec le nombre de leucocytes détruits, d'après les recherches de Beaujard; et, en conséquence, on ne sera pas étonné de voir la quantité d'acide urique excrété augmentée sous l'influence du traitement radiothérapique.

Organes des sens. — Nous signalerons surtout la rétinite hémorragique; quant aux hémorragies labyrinthiques elles sont beaucoup plus rares et la surdité leucémique, de ce fait, est au rang des complications plutôt que des symptômes.

Examen du sang

Si l'on prélève quelques gouttes de sang par piqûre, à la pulpe du doigt on est frappé à prime abord de l'aspect de ce sang qui est pâle, décoloré, quelquefois lactescent.

Si nous procédons d'abord à un examen simple et rapide en étalant sur une lame une goutte de ce sang et l'examinant au fort grossissement après l'avoir rapidement séchée, on verra des globules rouges avec leur aspect caractéristique, arrondis, et présentant une teinte

légèrement jaunâtre, puis, à côté de ces derniers, on verra une quantité énorme de globules à aspect clair et réfringent, ce sont les leucocytes qui sont en nombre considérable. Il faut étudier la morphologie de ces leucocytes.

Aspect de la préparation dans le cas de leucémie myéloïde

Tandis que dans le type lymphoïde, le champ de la préparation est couvert dans sa plus grande partie de lymphocytes, au point que le nombre des polynucléaires est réduit à 1 à 2 0/0, ici nous notons l'apparition de mononucléaires de tailles variables, avec un noyau gros, rond ou ovalaire, et un protoplasma rempli de granulations, ce sont les myélocytes qui, normalement, n'existent pas dans le sang circulant. A côté de ces gros mononucléaires granuleux, nous constaterons une augmentation notable du nombre des polynucléaires qui en sont l'aboutissant, et nous pourrons même voir toutes les formes intermédiaires entre le myélocyte et le polynucléaire. Enfin, point important, on notera une prédominance marquée de myélocytes neutrophiles, dont les granulations se verront en fine poussière violacée ou rosée avec l'éosine bleu de méthylène, la liqueur de Giemsa.

Période terminale. — Avant la radiothérapie, la mort était le mode de terminaison constant de la leucémie myéloïde; actuellement encore, malgré les progrès de cette médication, le pronostic de l'affection n'en reste pas moins très sévère. Le malade succombe ou du fait de l'exagération du processus leucémique, la mort peut alors s'expliquer par les thromboses leucémiques, ou

le plus souvent, le malade meurt par suite d'une complication infectieuse; mais, point important ici, alors que dans la forme myéloïde chronique ordinaire, la maladie peut durer des années, surtout quand un traitement radiothérapique bien compris donne de longues périodes de latence, dans la forme spléno-ganglionnaire qui nous intéresse l'évolution est beaucoup plus courte et l'affection emporte le malade en moins d'un an; il s'agirait donc là non pas d'une forme chronique à proprement parler, mais plutôt d'une forme subaiguë, se rapprochant, par ce point, des observations signalées par Sabrazès et Ch. Simon, mais dans celles-ci les tumeurs ganglionnaires étaient loin d'atteindre un développement comparable à celui que nous avons signalé chez nos malades.

VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions des organes leucopoïétiques peuvent être constatées : dans la rate dont l'hypertrophie porte en masse sur la pulpe, sur les corpuscules de Malpighi, sur la charpente fibreuse ; dans les ganglions, dont l'ulcération rare peut créer le mycosis fongoïde ; dans la moelle des os qui peut présenter deux aspects : la variété rouge et la variété pyoïde et où le microscope montre les tissus graisseux remplacés par des leucocytes ; dans le foie, dont les capillaires sont dilatés et bourrés de leucocytes ; dans les amygdales ; dans les formations lymphoïdes de l'intestin. Quant aux globules rouges, leur formation est restée au-dessous de la normale.

Dans la forme de leucémie qui nous occupe, nous retiendrons particulièrement les altérations ganglionnaires. Nous ne reviendrons pas sur les détails macroscopiques de ces ganglions qui nous ont apparu à l'autopsie formés d'un tissu pas très dur, blanchâtre d'aspect vitreux, translucide, semés par endroits de points hémorragiques mais non caséifiés ni ramollis, c'est leur aspect histologique surtout qu'il importe de bien mettre

en évidence. Nous savons que normalement le ganglion se partage avec la pulpe blanche de la rate et les follicules de l'amygdale et de l'intestin, le tissu lymphoïde qui donne naissance aux lymphocytes et probablement aussi aux mononucléaires non granuleux. Le développement exagéré de ce tissu lymphoïde que traduit anatomiquement l'hypermorphie spléno-ganglionnaire et hématologiquement l'hyperlymphocytose sanguine, constitue la leucémie lymphoïde; or, dans le cas clinique ci-dessus observé, nous n'avons point retrouvé la lymphocythémie mais la myélocytose, l'examen histologique des ganglions prélevés à l'autopsie de l'un de nos malades est venu confirmer anatomiquement cette myélocytose ganglionnaire car, dans ces derniers, l'examen microscopique nous a montré dans les mailles du reticulum lymphatique non seulement des lymphocytes, mais surtout de nombreux éléments myéloïdes.

DIAGNOSTIC

1° **Diagnostic positif.** — Une splénomégalie très marquée, des adénopathies très développées, l'examen du sang qui révélera une augmentation des polynucléaires et l'apparition de myélocytes avec les formes intermédiaires; tels sont les trois ordres de symptômes qui caractérisent la forme spléno-ganglionnaire de la leucémie myéloïde.

2° **Diagnostic différentiel.** — Ces symptômes essentiels, et notamment l'examen hématologique, pourront éviter la confusion avec les principales maladies du sang; il est certains cas cependant où le clinicien pourra hésiter sur l'étiquette à donner à la maladie.

Nous ne ferons que signaler les cas rares de myélémie transitoire au cours de la variole, de l'anémie pernicieuse, de certains purpuras où les symptômes de la maladie causale sont assez évidents pour éviter la confusion; rare aussi est la myélémie due aux tumeurs de la moelle primitives ou d'ordre métastatique; dans ces deux derniers cas, outre la myélocytose, l'examen du sang révélera des troubles de la série hématique; du reste, cliniquement, la splénomégalie fait défaut; or c'est un des symptômes cardinaux de l'affection qui nous occupe.

D'autre part, le caractère nettement ganglionnaire de ce type myéloïde rare fera éliminer les cas de splénomégalias pures; soit : la leucémie lymphatique à type splénique pur, l'anémie splénique myéloïde, les splénomégalias avec lymphocythémie subleucémique, la maladie de Banti à son stade préascitique, la splénomégalie paludique avec anémie et lymphocythémie, etc..., dans tous les cas où il y aura sans doute du reste, l'examen du sang tranchera le diagnostic.

Les caractères particuliers de cette forme de leucémie myéloïde spéciale, soit : son évolution subaiguë et l'hypertrophie ganglionnaire rendront dans certains cas le diagnostic assez difficile avec, d'une part, la leucémie aiguë, et, d'autre part, avec la leucémie lymphoïde.

Leucémie aiguë. — Malgré sa ressemblance sur certains points avec le type myéloïde ganglionnaire : évolution plus ou moins rapide, présence d'adénopathies, la formule sanguine est différente; dans la leucémie aiguë les cellules non granuleuses forment la presque totalité des éléments blancs observés, alors que leur chiffre est très minime dans la leucémie myéloïde; de plus, dans celle-ci, les cellules granuleuses constituent la presque totalité des cellules observées et cette augmentation peut porter soit sur les polynucléaires, soit sur les myélocytes, mais jamais on observe un chiffre aussi bas de polynucléaires que dans la leucémie aiguë.

En résumé, nous avons d'une part dans le type myéloïde, polynucléose avec réaction myélocytaire à granulations protoplasmiques et dans leucémie aiguë, d'autre part, mononucléose embryonnaire non granuleuse.

Leucémie lymphoïde. — Sur le terrain clinique seul

il est d'autant plus facile de confondre la forme ganglionnaire myéloïde avec la leucémie lymphoïde que dans ces deux affections nous retrouvons avec la même intensité le syndrome spléno-ganglionnaire, dans ce cas c'est l'examen hématologique seul qui permettra de faire le diagnostic en révélant au microscope non pas des lymphocytes mais des myélocytes accompagnés d'une augmentation des polynucléaires.

VIII

TRAITEMENT

Nous ne citerons que pour mémoire les divers médicaments classiques qui ont été préconisés dans la leucémie avant la découverte de l'influence de la radiothérapie sur cette affection; soit : l'arsenic (liq. de Fowler X gouttes), le traitement opothérapique, la moelle de bœuf ou l'extrait de rate. La médication arsenicale qui reste un bon adjuvant du traitement radiothérapique n'a plus en somme qu'un rôle secondaire; quant aux méthodes opothérapiques, l'inconstance de leurs résultats n'ont pas permis d'en espérer des guérisons voire même des améliorations notables de l'affection. Depuis quelques années c'est aux rayons X que l'on s'est adressé pour tenter une cure de cette redoutable maladie. Nous renvoyons pour les détails techniques et l'action intime de ce traitement au livre de M. Crémieu : « Radiothérapie des maladies du sang et des organes leucopoiétiques ». Qu'il nous suffise de dire ici avec cet auteur que la leucémie myéloïde est la forme où l'on obtient les meilleurs résultats. Nous ajouterons toutefois que ce traitement paraît moins efficace dans

les leucémies à évolution rapide; or, dans la forme spléno-ganglionnaire, il s'agit d'une évolution subaiguë; nous n'osons, par conséquent, augurer d'un résultat certain dans le traitement de cette dernière.

Toutefois, malgré l'inconstance des résultats que l'on pourrait constater, il n'en reste pas moins vrai que la radiothérapie est le seul moyen sérieux que nous ayons jusqu'ici pour lutter contre cette maladie et que dans cette forme de leucémie comme dans les autres, on devra toujours tenter le traitement radiothérapique.

CONCLUSIONS

I. — Si les deux grands types cliniques de leucémie chronique, myéloïde et lymphoïde, possèdent en général une individualité propre tant au point de vue clinique qu'au point de vue hématologique, il est toutefois possible d'observer des cas intermédiaires : c'est ainsi que dans la leucémie myéloïde on peut parfois observer des adénopathies bien que celles-ci ne fassent pas partie du tableau clinique habituel de cette affection.

II. — Cette forme splénoganglionnaire de la leucémie myéloïde, qui est d'observation rare, présente souvent une évolution rapide, subaiguë et amène la mort en quelques mois.

III. — Seul en pareil cas l'examen hématologique permettra de dire que l'on est en présence d'une leucémie myéloïde, et d'éliminer la leucémie lymphoïde.

Le Président de la thèse,

VU :

A. ROQUE

Le Doyen,

POUR LE DOYEN :

L'Assesseur,

JEAN LÉPINE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 3 Juin 1920.

LE RECTEUR PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — *Thèse*, Paris 1905.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — *Soc. de biol.*, 4 février 1905.
(Action des rayons X sur les leucémies et le tissu myéloïde normal).
- BARD. — *Lyon méd.*, 1888. (Leucémie considérée comme cancer du sang).
- BEAUJARD. — *Thèse*, Paris 1905.
- BEZANÇON et LABBÉ. — *Traité d'hématologie*.
- BOUDET. — *Thèse*, Paris 1910. La leucémie aiguë.
- CASTAIGNE et RATHERY. — (Article « leucémie ») in *manuel des maladies de l'appareil circulatoire et du sang*.
- CLERC. — (Article « leucémie » in *pratique médico-chirurgicale*)
- COLLET. — *Précis de pathologie interne*.
- R. CRÉMIEU. — *Radiothérapie des maladies du sang et des organes lymphoïdes*.
- FROIN. — *La vie et les maladies du sang*.
- GILBERT — *Traité du sang*.
- HAYEM. — *Leçons sur les maladies du sang et Presse Médicale*, 28 février 1896.
- JACOB. — *Dent.*, M. W. 1894. (Acide urique chez les leucémiques).
- JOLLY. — *Thèse*, Paris 1898.
- LANCEREAUX. — *Traité d'anat. path.*
- LANNOIS. — *Ann. des maladies de l'oreille* (troubles auditifs).
- LAZANS et FLEISCHMANN. — *Deutsch.*, M. W. 1905, n° 30.
(L. M. aiguë).

MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — La leucémie myéloïde.

PARMENTIER. — Article « leucémie » du traité de méd. et de thérap. de Brouardel et de Gilbert.

RATHERY. — (*Soc. de biol.*, 1^{er} février 1902). Splénomégalie myéloïde sans myélocythémie.

RIEUX. — Hématologie.

SABRAZÉS. — Rapport du congrès de Lille 1899. (Leucocytose, leucémie et adénie).

VAQUEZ et AUBERTIN. — *Soc. de biol.*, 1904 et *Tribune Médicale*, 14 mai 1904 (anémie splénique myéloïde).
